

Perkembangan Terkini Membran *Guided Tissue Regeneration*/*Guided Bone Regeneration* sebagai Terapi Regenerasi Jaringan Periodontal

Cindy Cahaya* dan Sri Lelyati C Masulili**

*Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

**Departemen Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

*Jl Salemba Raya No.4 Jakarta Pusat, Indonesia; e-mail: Cindy_hezkil@yahoo.co.id

ABSTRAK

Periodontitis adalah salah satu penyakit patologi yang mempengaruhi integritas sistem periodontal yang menyebabkan kerusakan jaringan periodontal yang berlanjut pada kehilangan gigi. Beberapa tahun belakangan ini banyak ketertarikan untuk melakukan usaha regenerasi jaringan periodontal, tidak saja untuk menghentikan proses perjalanan penyakit namun juga mengembalikan jaringan periodontal yang telah hilang. Sasaran dari terapi regeneratif periodontal adalah menggantikan tulang, sementum dan ligamentum periodontal pada permukaan gigi yang terkena penyakit. Prosedur regenerasi antara lain berupa *soft tissue graft*, *bone graft*, biomodifikasi akar gigi, *guided tissue regeneration* serta kombinasi prosedur-prosedur di atas, termasuk prosedur bedah restoratif yang berhubungan dengan rehabilitasi oral dengan penempatan dental implan. Pada tingkat selular, regenerasi periodontal adalah proses kompleks yang membutuhkan proliferasi yang terorganisasi, differensiasi dan pengembangan berbagai tipe sel untuk membentuk perlekatan periodontal. Rasionalisasi penggunaan *guided tissue regeneration* sebagai membran pembatas adalah menahan epitel dan gingiva jaringan pendukung, sebagai *barrier membrane* mempertahankan ruang dan gigi serta menstabilkan bekuan darah. Pada makalah ini akan dibahas sekilas mengenai 1. Proses penyembuhan terapi periodontal meliputi regenerasi, *repair* ataupun pembentukan perlekatan baru. 2. *Periodontal spesific tissue engineering*. 3. Berbagai jenis membran/*guided tissue regeneration* yang beredar di pasaran dengan keuntungan dan kerugian sekaligus karakteristik masing-masing membran. 4. Perkembangan membran terbaru sebagai terapi regenerasi penyakit periodontal. Tujuan penulisan untuk memberi gambaran masa depan mengenai terapi regenerasi yang menjanjikan sebagai perkembangan terapi penyakit periodontal.

Maj Ked Gi Ind. Juni 2015; 1(1): hal 1-11

Kata kunci: membran, regenerasi, *repair* dan perlekatan baru

ABSTRACT: Latest Development of Guided Tissue Regeneration and Guided Bone Regeneration Membrane as Regenerative Therapy on Periodontal Tissue. Periodontitis is a pathological state which influences the integrity of periodontal system that could lead to the destruction of the periodontal tissue and end up with tooth loss. Currently, there are so many researches and efforts to regenerate periodontal tissue, not only to stop the process of the disease but also to reconstruct the periodontal tissue. Periodontal regenerative therapy aims at directing the growth of new bone, cementum and periodontal ligament on the affected teeth. Regenerative procedures consist of soft tissue graft, bone graft, roots biomodification, guided tissue regeneration and combination of the procedures, including restorative surgical procedure that is connected with oral rehabilitation with implant placement. At cellular phase, periodontal regeneration is a complex process with well-organized proliferation, distinction, and development of various type of cell to form attachment of periodontal tissue. Rationalization of the use of guided tissue regeneration as barrier membrane is to prohibit the penetration of epithelial and connective tissue migration into the defect, to maintain space, and to stabilize the clot. This research discusses: 1. Healing process on periodontal therapy including regeneration, repair or formation of new attachment. 2. Periodontal specific tissue engineering. 3. Various commercially available membrane/guided tissue regeneration in the market with its advantages and disadvantages and their characteristics. 4. Recent advancement of membrane as regenerative therapy on periodontal disease. In addition, this review is presented to give an outlook for promising regenerative therapy as a part of developing knowledge and skills to treat periodontal disease.

Maj Ked Gi Ind. Juni 2015; 1(1): hal 1-11

Keywords: membrane, regeneration, *repair* and new attachment

PENDAHULUAN

National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR, National Institutes of Health, United States, menerangkan terdapat hampir

90% dari populasi dewasa berusia lebih dari 70 tahun mengalami penyakit yang berkaitan dengan periodontal.^{1,2} Pada tingkat selular, regenerasi periodontal adalah proses kompleks

yang membutuhkan proliferasi yang terorganisasi, diferensiasi dan pengembangan berbagai tipe sel untuk membentuk perlekatan periodontal.

Teknik *Guided Tissue Regeneration (GTR)* dimulai oleh Nyman dkk pada tahun 1982. Istilah GTR digunakan oleh Gottlow pada tahun 1986, yang perlahan menjadi dapat diterima sebagai terapi regeneratif. *World Workshop in Periodontics* pada tahun 1996 mendefinisikan GTR sebagai "Prosedur percobaan untuk meregenerasi struktur periodontal yang hilang melalui respon jaringan yang berbeda", dengan cara memberikan *barriers* (pembatas) untuk menahan epitel dan korium gingiva dari permukaan akar. *Barrier* membran juga berguna untuk mencapai *primary intention* penyembuhan luka, mengisolasi defek dari gingival dan menstabilkan *clot* (bekuan darah).³

Selama dekade terakhir, berbagai tindakan bedah regeneratif telah diusulkan dan diteliti untuk regenerasi jaringan periodontal spesifik seperti tulang alveolar, sementum, ligamen periodontal dan gingiva.² Perawatan-perawatan ini meliputi pemanfaatan berbagai pendekatan bedah, membran, satu seri *bone graft* serta berbagai material osteokonduktif/induktif atau gabungan protein, *exogenous growth factors*, *cell-based technology* dan gen dari *recombinant technology*. Pendekatan regenerasi jaringan periodontal mencapai sukses diikuti dengan strategi penggunaan GTR/GBR (*Guided bone regeneration*), meski hasil yang didapat bervariasi tergantung dari umur pasien, besar defek, genetik dan efek demografik serta gaya hidup.^{4,5}

Pada awal tahun 1990an, Langer dan Vacanti mengusulkan *tissue engineering* untuk meregenerasi jaringan yang rusak dan merestorasi berbagai fungsi dari jaringan dan organ manusia yang rusak.⁶ Prinsip *tissue engineering* untuk regenerasi melibatkan kombinasi tiga elemen utama, seperti rangka (*scaffolds*) atau membran, regeneratif sel atau stem cells, dan *cell signaling molecules* atau *growth factors*.²

Kemajuan dalam ilmu pengetahuan dan teknologi dari nanomaterial mengarah pada pendekatan secara elektrospinning (e-spinning)^{7,8} dari biomimetik multifungsional *growth-enhancing*

regenerative membrane untuk periodontal *tissue engineering*. *Electrospun nanofibrous scaffolds*/ membran lebih mirip dalam skala dan morfologi ekstraselular matrik protein (fibers) dengan diameter berkisar dari 50-500 nm.⁹

Pendekatan perawatan yang berbeda diusulkan untuk meregenerasi jaringan periodontal yang rusak dalam kasus resesi gingiva dan periodontitis. Untuk merawat kasus resesi gingiva, prosedur bedah tradisional menggunakan jaringan transplantasi autogenus (misal diambil di area palatal). *Tissue-derived collagen-based membrane* telah dapat menggantikan prosedur tersebut, sehingga dapat menghindari pembedahan berulang, mengurangi nyeri dan ketidaknyamanan pada pasien.¹⁰ Strategi untuk menggunakan baik membran sintetik maupun *tissue-derived membrane* sebagai *barriers*, dengan atau tanpa kalsium fosfat *based bone graft* telah mendapatkan perhatian yang besar untuk merestorasi fungsi dari jaringan periodontal yang rusak atau memiliki efek patologis.^{11,12}

1. Penyembuhan Pasca Terapi Periodontal

Proses penyembuhan setelah terapi periodontal, walaupun terdiri atas berbagai macam terapi, pada dasarnya adalah sama. Proses ini terdiri dari pembuangan terhadap debris dari jaringan yang mengalami degenerasi dan pergantian jaringan yang hancur akibat penyakit.

1.1 Regenerasi

Regenerasi adalah proses pertumbuhan struktur jaringan yang baru melalui pertumbuhan serta *differensiasi* dari sel baru dan substansi interseluler. Regenerasi akan menghasilkan tipe jaringan yang sama dengan jaringan sebelumnya yang telah rusak. Pada jaringan periodontal, epitel pada gingiva digantikan oleh epitel, sedangkan jaringan ikat dan ligamen periodontal digantikan oleh jaringan ikat yang merupakan prekursor terhadap keduanya. Sel jaringan ikat yang belum ber*differensi* akan berkembang menjadi osteoblas dan sementoblas, yang kemudian akan membentuk tulang dan sementum.¹³ Penyembuhan regenerasi ini yang diharapkan terbentuk setelah terapi periodontal, karena

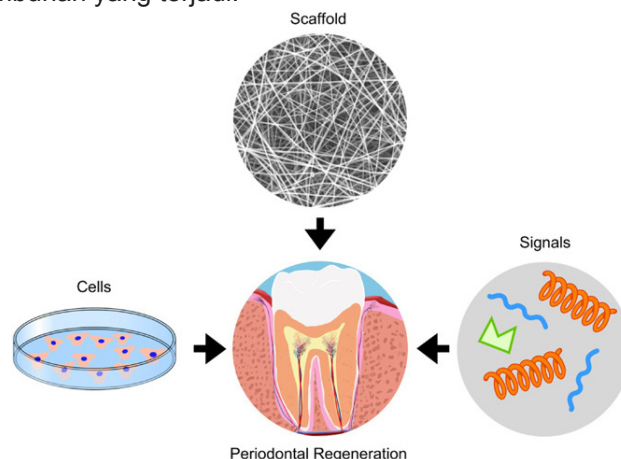
secara histologis jaringan yang terbentuk adalah jaringan yang fungsional.

Regenerasi pada jaringan periodontal merupakan proses fisiologis yang berjalan terus menerus. Pada kondisi yang normal, sel baru dan jaringan secara konstan terbentuk untuk menggantikan sel dan jaringan yang telah mati, ini yang disebut dengan terminologi *wear and tear repair*. Hal tersebut terjadi melalui proses aktivitas mitotik pada epitel gingiva dan jaringan ikat dari ligamen periodontal; pembentukan tulang baru; dan deposisi sementum yang terus menerus terjadi. Regenerasi juga terjadi selama proses destruktif akibat penyakit periodontal. Penyakit gingival dan periodontal merupakan proses inflamasi kronis, demikian juga lesi penyembuhan yang terjadi.

atau membran yang merupakan biomaterial atau matriks berperan sebagai kerangka untuk membentuk struktur guna memfasilitasi proses regenerasi jaringan. Regenerasi sel atau stem sel, yang merupakan *precursor* sel. Komplikasi utama dan faktor yang membatasi regenerasi jaringan periodontal adalah mikroba patogen yang melekat pada permukaan gigi dan mengkontaminasi jejas periodontal. Kontrol infeksi harus dilakukan agar proses regenerasi optimal.¹⁴

1.2 Repair

Proses *repair* memperbaiki kontinuitas dari margin gingiva yang terkena penyakit dan menciptakan kembali sulkus gingiva yang normal di tingkat yang sama seperti dasar poket periodontal



Gambar 1.1 Gambar skematik dari tiga komponen utama yang terlibat dalam craniofacial *tissue engineering*. (1) *signaling molecules* (misal BMPs dan FGFs), (2) progenitor/stem sel (misal dental pulpa stem sel) dan (3) estraselular matrik yang menyerupai rangka (*scaffolds*) (misalnya polimer alami atau sintetik).¹⁰

Menurut Langer dan Vacanti,⁶ regenerasi jaringan periodontal yang terlibat dalam konsep *tissue engineering* memiliki tiga komponen utama yaitu sinyal molekul yang sesuai, regenerasi sel, dan *scaffold* (Gambar 1.1). Sinyal molekul (salah satunya berupa faktor pertumbuhan/*growth factor*) berperan untuk memodulasi aktivitas seluler serta merangsang sel-sel untuk berdiferensiasi dan memproduksi matrik untuk perkembangan jaringan. Vaskularisasi jaringan yang baru membentuk sinyal angiogenik sebagai pensuplai nutrisi untuk pertumbuhan jaringan serta mempertahankan keadaan homeostasis dalam jaringan. *Scaffold*

pada permukaan akar. Proses ini disebut penyembuhan dengan jaringan parut, terjadi penghentian proses kerusakan tulang namun perlekatan gingiva dan ketinggian tulang tidak dapat diperoleh kembali.¹⁵ Perlekatan gingiva pada permukaan akar dapat diperoleh kembali (baik sebagian maupun seluruhnya) melalui penggunaan material dan teknik khusus pada terapi. Apabila hal tersebut tidak dilakukan atau jika tindakan yang dilakukan gagal maka jaringan hanya mengalami proses *repair*.¹⁵ Secara histologis penyembuhan dengan *repair* membentuk *long junctional epithelium*, adesi jaringan ikat baru, dan ankilosis.¹⁶

1.3 New Attachment / Perlekatan Baru

New attachment adalah bagian yang melekatkan serat ligamen periodontal yang baru ke permukaan sementum baru, serta perlekatan epitel gingiva ke permukaan gigi yang sebelumnya hilang karena penyakit periodontal. Perlekatan pada gingiva atau ligamen periodontal pada permukaan gigi yang telah hilang karena perawatan akan menciptakan proses penyembuhan atau perlekatan kembali (*reattachment*) jaringan periodontal namun tidak terjadi *new attachment*.¹⁵

2. Periodontal Spesifik Tissue Engineering

Strategi yang berbeda dalam terapi periodontal bertujuan untuk: mereduksi/mengeliminasi jaringan yang mengalami inflamasi yang disebabkan oleh plak bakteri, mengoreksi defek atau masalah anatomis berkaitan dengan penyakit periodontal, meregenerasi jaringan periodontal yang baru.^{3,17} Perkembangan sementum yang baru dengan serat-serat ligamen periodontal yang berhubungan dengan tulang alveolar adalah tujuan utama dari regenerasi periodontal.^{8,11,17} Dua teknik bedah telah banyak digunakan untuk memperbaiki, meregenerasi berbagai jaringan periodontal yang berbeda, yaitu *GTR* dan *GBR*.

Aplikasi pertama penggunaan membrane terbukti menunjukkan keberhasilan *GTR* meningkatkan regenerasi jaringan periodontal manusia yaitu selulose asetat oleh Milipore. Sejak itu, banyak membran baru didisain untuk keperluan klinis dengan segala kekurangan dan kelebihan masing-masing. *Barrier* membran harus memenuhi syarat dasar, diantaranya: 1. Biokompatibilitas; interaksi antara membran dan jaringan inang seharusnya tidak menginduksi efek yang buruk; 2. *Space making*: kemampuan untuk mempertahankan ruangan untuk sel dari jaringan tulang sekitar yang bermigrasi untuk durasi waktu yang stabil; 3. *Cell-occlusiveness*: mencegah jaringan fibrosa menghambat pembentukan tulang dari invasi sisi defek; 4. *Mechanical strength*: sifat-sifat fisik yang layak untuk membiarkan dan melindungi proses penyembuhan, termasuk proteksi *blood clot* di bawahnya; dan 5. *Degradability*: waktu degradasi yang tepat waktu berkenaan dengan rerata regenerasi

dari jaringan tulang untuk menghindari prosedur bedah yang kedua untuk mengangkat membran.¹⁸

Indikasi untuk prosedur *GTR*²³ adalah bentuk kerusakan yang sempit, defek dua atau tiga dinding infraboni, defek *circumferential*, klas II defek furkasi, defek resesi. Kontraindikasi untuk prosedur *GTR*: Kondisi sistemik yang menjadi kontraindikasi bedah, infeksi pada defek, *oral hygiene* yang buruk, perokok berat, kegoyangan gigi lebih dari 1 mm, defek kurang dari 4 mm dalamnya, lebar perlekatan gingiva pada sisi defek kurang atau sama dengan 1 mm, ketebalan *attached gingiva* pada sisi defek kurang atau sama dengan 0,5, furkasi dengan *short root trunks*, secara umum terjadi kehilangan tulang horizontal, terdapat lesi lanjut dengan dukungan jaringan yang lemah, dan defek *multiple*.¹⁹

2.1 Membran Barrier untuk Aplikasi GTR dan GBR

Strategi mengisolasi defek periodontal dengan "*mat-like material*" adalah fungsinya sebagai *barrier* fisik untuk menghindari sel gingival menginvasi yang membawa pada perkembangan membran *GTR/GBR*.²⁰ Membran *GTR/GBR* dibagi dalam dua kelompok, *resorbable* dan *non-resorbable*, tergantung karakteristik degradasinya.

2.1.1 Membran Non-resorbable

'Gold standard' membran *non-resorbable* pada prosedur *GTR/GBR* adalah: 1. *Expanded High-density polytetrafluoroethylene, PTFE* (misalnya Cytoplast, TXT-200, Osteogenics Biomedical, Lubbock, TX, USA); 2. *Titanium-reinforced high-density polytetrafluoroethylene* (misalnya Cythoplast Ti-250, Osteogenics Biomedical, Lubbock, TX, USA);²¹ 3. *Titanium-mesh (Ti-mesh)*.²² Membran *PTFE* bersifat *inert* dan *biocompatible*, bertindak sebagai *barrier* selular, menyediakan ruang untuk regenerasi jaringan, serta memungkinkan integrasi jaringan. Studi menunjukkan bahwa membran *titanium reinforcement of high-density PTFE* menuntun pada kapasitas regenerasi superior dibandingkan dengan *traditional expanded PTFE* yang disebabkan dukungan mekanikal yang diberikan oleh *frame* titanium terhadap gaya kompresif oleh jaringan lunak di atasnya.²³

Titanium Mesh, titanium-reinforced barrier membran diperkenalkan sebagai pilihan untuk *GBR*, karena menyediakan dukungan mekanik yang lebih baik sehingga menyediakan ruangan yang lebih besar untuk tulang dan jaringan tumbuh kembali. Menurut Rakhmantia dkk.,²² terdapat empat keuntungan dari *Ti-mesh* membran sebagai alternatif membran *PTFE*, yaitu menyediakan ruangan yang luas, mempertahankan dan mencegah kolapsnya kontur, mencegah kompresi mukosa, mencegah *displacement graft*, *plasticity* memungkinkan pelengkungan dan adaptasi terhadap defek tulang yang unik.

Kerugian utama dari membran *Ti-Mesh* adalah peningkatan paparan karena kekakuannya dan juga lebih kompleks pada pembedahan kedua untuk mengeluarkannya.²² Hal ini jugalah yang menjadi kerugian dari *non-resorbable membrane*, sehingga dibutuhkan pembedahan tambahan untuk mengambil membran, dengan berimplikasi tidak hanya terdapat nyeri tambahan tetapi juga ketidaknyamanan dan beban ekonomi pada pasien. Untuk mengeliminasi prosedur bedah kedua, dikembangkan membran yang dapat diresorpsi.^{17,24}

2.1.2 Membran Resorbable

Mayoritas membran sintesis polimer yang dapat diresorpsi untuk regenerasi periodontal yang beredar di pasaran berbahan dasar poliester atau *tissue-derived collagens*. Membran yang berbahan dasar polyester misalnya *poly (glycolic acid) (PGA)*, *poly (lactic acid) (PLA)*, *poly (ε-caprolactone) (PCL)* dan polimer-polimernya. Sifat-sifat membran poliester: *biokompatibel* (dapat diterima tubuh) *biodegradable* (dapat didegradasi tubuh), mudah dalam penanganan secara klinis dibandingkan membran *PTFE* dan memungkinkan terjadinya *tissue integration*. Rata-rata kecepatan resorpsi menjadi penting, setidaknya 4-6 minggu waktu yang dibutuhkan untuk berhasil terjadinya regenerasi dari sistem periodontal.¹⁷

Pada umumnya biodegradasi dari poliester-poliester ini melibatkan proses perpecahan non-enzimatik dari *PGA* dan *PLA* menjadi piruvat dan asam laktat, yang merupakan produk akhir dari pencernaan karbohidrat. Milella dkk., mengevaluasi karakteristik morfologi dan mekanik dari membran berbahan dasar poliester yang beredar di pasaran

(Resolut® LT dan Biofix®). Walaupun membran-membran ini menunjukkan kekuatan inisial yang tinggi (~12-14 MPa), membran-membran ini hampir kehilangan sifat-sifat struktur dan mekaniknya dalam empat minggu setelah inkubasi dalam medium kultur. Kekuatan maksimum setelah 14 hari terpapar akan menurun secara signifikan (di bawah 1 MPa).²⁵

Dari studi terbaru yang dilakukan Li dkk.,²⁶ membran yang diproses dengan bahan dasar *nano-hydroxyapatite/polyamide-66* dengan *gradient porosity* dan diusulkan bahwa penambahan n-Hap akan menjamin membran dengan *tensile strength* (2-3 MPa). Sebagai tambahan lain dilaporkan bahwa terdapat respon sel yang lemah sehingga membatasi penggunaan/aplikasi *GTR/GRB* ini.

Kerugian utama dari membran yang dapat diresorpsi ini adalah tidak dapatnya diprediksi waktu resorpsi serta derajat degradasinya, yang berpengaruh langsung pada pembentukan tulang.²⁷ Membran yang ideal harus dapat didegradasi atau diresorpsi dengan kecepatan yang sama dengan terjadinya pembentukan tulang.

2.1.3 Membran Berbahan Dasar Material Natural (*Biodegradable Resorbable Membrane from Natural Material*)

Membran berbahan dasar material natural biasanya berasal dari kulit manusia, tendon achilles sapi, kulit babi, dengan afinitas dan biokompatibilitas yang sangat baik. Kolagen adalah unsur pokok dari ekstraseluler matrik alami (ECM). Membran dengan bahan dasar *tissue-derived collagen* dari kulit manusia (Alloderm®, Lifecell, Branchburg, NJ, USA), tendon Achiller sapi (Cytoplast® RTM Collagen, City, State, USA) atau kulit babi (Bio-Gide®, Osteohealth, Shierly, NY, USA) adalah alternatif-alternatif penting dari sintetik polimer dalam prosedur *GTR/GBR* karena sel afinitas dan biokompatibilitasnya yang sangat baik.^{28,29}

Kolagen tipe-1 memiliki keterbatasan dalam penggunaannya karena biaya yang tinggi dan definisi sumber komersialnya, sehingga sulit untuk mengontrol sifat-sifat degradasi dan mekanikalnya. AlloDerm® adalah aselular *freeze-dried dermal matrix graft* dengan komposisi utamanya adalah kolagen tipe-1 yang diambil dari kulit manusia

(kadafer).^{29,30} Menurut pabriknya, pemrosesan tidak menyebabkan kerusakan pada struktur biokemikal penting yang menunjukkan kebutuhan untuk mempertahankan sifat regenerasi jaringan secara alami dan meninggalkan kolagen ekstraselular matrik sebagai dasar pendukung untuk struktur jaringan dan menuntun fungsi-fungsi selular.³¹

Collagen-based membrane menunjukkan performa yang sangat lemah secara in vivo sebagai membran yang dimulai dari degradasi.²⁴ Sebagai tambahan, terdapat resiko transmisi penyakit karena penggunaan kolagen dari manusia atau hewan memiliki pengaturan atau keterbatasan lain, seperti kepercayaan religi pada

Tabel 1. Klasifikasi Berbagai Jenis Membran di Pasaran²²

Membranes	Commercial name	Manufacturer and nation	Material	Properties	Comments	Reference
Non-resorbable membranes	e-PTFE	Gore-Tex	W. L. Gore & Associates, Inc., USA	e-PTFE	Good space maintainer Easy to handle	Longest clinical experience 23,24
		Gore-Tex-TI	W. L. Gore & Associates, Inc., USA	Ti-e-PTFE	Most stable space maintainer Filler material unnecessary	Titanium should not be exposed Commonly used in ridge augmentation 25
	d-PTFE	High-density Gore-Tex	W. L. Gore & Associates, Inc., USA	d-PTFE	0.2 µm pores	Avoid a secondary surgery 26
		Cytoplast	Osteogenics Biomedical., USA		<0.3 µm pores	Primary closure unnecessary 27
		TefGen FD	Lifecore Biomedical, Inc., USA		0.2–0.3 µm pores	Easy to detach 28
		Non-resorbable ACE	Surgical supply, Inc., USA		<0.2 µm pores 0.2 mm thick	Limited cell proliferation 29
	Titanium mesh	Ti-Micromesh ACE	Surgical supply, Inc., USA	Ti	1,700 mm pores 0.1 mm thick	Ideal long term survival rate 30
		Tocksystem Mesh	Tocksystem, Italy		0.1–6.5 mm pore 0.1 mm thick	Minimal resorption and inflammation 31
		Frios BoneShields	Dentsply Friadent, Germany		0.03 mm pores 0.1 mm thick	Sufficient bone to regenerate 31
		M-TAM			1,700 mm pores 0.1–0.3 mm thick	Excellent tissue compatibility 32
		EpiGuide	Kensey Nash corporation, USA	Poly-DL-lactic acid	Three-layer membrane Resorption: 6–12 weeks	Self-supporting Support developed blood clot 37
		Resolut	W. L. Gore & Associates, Inc., USA	Poly-DL-lactid/ Co-glycolid	Resorption: 10 weeks Good space maintainer	Good tissue integration Separate suture material 38
		Vivosorb	Polyganics B.V. NL	DL-lactide-ε-caprolactone (PLCL)	Anti-adhesive barrier Up to 8 weeks' mechanical properties	Act as a nerve guide 39
Natural biodegradable material		Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret)	BTI Biotechnology Institute, Vitoria, Spain	Patients' own blood	Abundant growth factors and proteins mediate cell behaviors Different formulations for various usages Total resorption	Enhance osseointegration and initial implant stability Promote new bone formation Encourage soft tissue recovery 40
		Bio-Gide	Osteohealth Company, SUI	Porcine I and III	Resorption: 24 weeks Mechanical strength: 7.5 MPa	Usually used in combination with filler materials 41
		Bio-mend	Zimmer, USA	Bovine I	Resorption: 8 weeks Mechanical strength: 3.5–22.5 MPa	Fibrous network Modulate cell activities 42
		Biosorb membrane	3M ESPE, USA	Bovine I	Resorption: 26–38 weeks	Tissue integration 43
		Neomem	Citagenix, CAN	Bovine I	Double-layer product Resorption: 26–38 weeks	Used in severe cases 44
		OsseoGuard	BIOMET 3i, USA	Bovine I	Resorption: 24–32 weeks	Improve the aesthetics of the final prosthetics 45
		Ossix	OraPharma, Inc., USA	Porcine I	Resorption: 16–24 weeks	Increase the woven bone 46

penggunaannya. Sifat biomekanikal dan stabilitas matriks kolagen dapat ditingkatkan dengan proses potong silang fisikal/kemikal menggunakan radiasi ultraviolet (UV), *genipin* (Gp), *glutaraldehyde*, *1-ethyl -3-(3-dimethylaminopropyl) carbodi-imide hydrochloride* (EDC). Dilaporkan bahwa agen seperti Genipin tidak hanya meningkatkan stabilitas *collagen-based tissues* secara signifikan, tetapi juga mengurangi efek antigennya. Pembentukan ikatan tambahan secara inter atau intramolekul dalam serat-serat kolagen meningkatkan sifat mekanikal dari jaringan biologi.²⁹ Bottino dkk., menginvestigasi bagaimana agen *Genipin* (Gp) pada AlloDerm®, protokol rehidrasi mempengaruhi sifat mekanik dan stabilitas *collagen matrix*.²⁹

Kerugian dari *PTFE-based non-resorbable* (seperti diperlukan bedah yang kedua kali) dan *resorbable membrane* terutama dengan bahan dasar kolagen (seperti sifat-sifat mekanikal yang kurang memadai, juga sifat degradasi yang sulit diprediksi) telah memimpin pada studi untuk material membran. Beberapa kelompok penelitian telah menginvestigasi kemungkinan menggunakan membrane dengan berbagai tingkatan struktur yang secara fungsional dapat mempertahankan kecukupan sifat-sifat mekanikal selama penggunaan, kecepatan degradasi yang dapat diprediksi dan sifat-sifat bioaktif.^{3,12} Pembentukan tulang akan distimulasi oleh kalsium fosfat berbahan dasar nanopartikel atau faktor-faktor pertumbuhan (seperti BMP-2, TGF- β) pada membran yang berhadapan pada jaringan keras,^{3,12,32} dan kolonisasi bakteri akan dihambat dengan pemberian *antibacterial agent* pada membran yang berhadapan pada jaringan lunak.^{3,12,32}

Pada tahun-tahun belakangan ini, banyak kelompok penelitian telah mencoba untuk mendisain dan mengembangkan *GTR/GBR* periodontal membran dengan fitur-fitur dan sifat-sifat yang diperlukan dengan mengkombinasikan polimer sintetis dan alami. Studi-studi ini mempersiapkan membran *GTR/GBR* menggunakan *casting film*,¹² filtrasi dinamik dan *e-spinning*⁸ atau sintetis (PCL) dan atau alami kolagen, chitosan) polimer. Membran-membran ini telah dipersiapkan dengan

atau tanpa obat terapi, faktor pertumbuhan³³ dan atau partikel kalsium fosfat.^{8,11} Mayoritas dari metode-metode ini menghasilkan membran dengan potensial klinis yang sangat rendah karena densitas yang tinggi (sulit dalam penanganan) dan heterogen (kecepatan degradasi yang tidak sama). Teknik *e-spinning* telah menunjukkan potensial yang sangat besar untuk pemrosesan membran.^{8,34} *E-spinning* adalah teknik yang menjanjikan untuk mensintesis *biomimic* nanomatrik, termasuk membran untuk aplikasi *GTR/GBR*.

Li dkk., telah mengkultur sel-sel yang berbeda seperti fibroblast, sel kartilago dan mesenchymal stem sel pada PLGA dan PCL *nanofiber e-spun scaffolds* dan menunjukkan kemampuan struktur nanofiber mendukung perlekatan sel dan proliferasi.³⁵ Karena perlekatan daerah permukaan yang tinggi, kelompok fungsional permukaan pori-pori yang saling berhubungan dan *nano-scale size, scaffolds* dari *nanofiber* lebih baik daripada *micro-fibers* atau bentuk morfologi lain. *Scaffolds nanofibrous* akan: menstimulasi interaksi positif sel-ECM, meningkatkan kecepatan proliferasi, mempertahankan sel fenotip, mendukung *differentiasi stem* sel, mendukung secara in-vivo seperti 3D perlekatan matriks mengaktifkan jalur *cell-signaling* dengan cara menyediakan stimulasi fisik dan kimia pada sel.³⁶

Proses *e-spinning* dari polimer-polimer yang berbeda, baik polimer sintetis sendiri maupun kombinasi dengan protein alami akan meningkatkan integritas mekanikal dan dimensi stabilitas dari *mesh e-spun*.³⁷ Membran sintetis/protein lapis demi lapis dapat dibangun dengan *e-spinning* dalam kombinasi dengan *freeze-drying* atau proses fase pemisahan.

Membran untuk *GTR/GBR* mampu memicu pertumbuhan tulang lebih cepat sekaligus menghalau infiltrasi jaringan epitel masuk ke defek termasuk sangat efektif dan unik untuk kolonisasi bakteri secara in vivo. Secara klinis, pemberian antibiotik secara oral sebagai terapi tambahan untuk penyakit periodontal membantu mereduksi dan mengeliminasi keberadaan patogen pada cairan gingiva dan poket periodontal.³⁸

Matriks tulang terdiri dari 65% mineral dan 25% protein. Fase mineral adalah kalsium fosfat di campur terutama oleh hidroksiapatit (Hap). Fase organik terdiri dari 90% kolagen tipe-1 dan sisa 10% terdiri dari berbagai proteoglikan dan protein lain.³⁹ Bersama dengan osteokonduktif dan *osteoinduktivity* hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) dikenal sebagai komponen kunci untuk konstruksi *engineering* jaringan tulang.⁴⁰

Beberapa peneliti telah berhasil menggabungkan tetrasiklin *hydrochlorid* (TCH) dan metronidazol benzoat ke dalam larutan polimer yang berbeda dengan tujuan untuk mengembangkan material dengan sifat-sifat terapi. Chou dkk.,⁴¹ melaporkan terdapat efek antibakteri pada dua jenis *biodegradable membrane* yang beredar di pasaran, yaitu membran berbahan dasar poliester—Resolut Adapt LT (Gote-Tex; W.L. Gote & Associates, Inc., Flagstaff, AZ) dan tipe 1 kolagen dari sapi (*bovine*)—BioMend Extend (Zimmer Dental, Carlsbad, CA), setelah mineralisasi dengan zinc fosfat. Mineralisasi zinc fosfat sendiri menunjukkan penurunan aktivitas *Actinobacillus actinomycetemcomitans* secara signifikan dibandingkan dengan membran yang *non-mineralized*.⁴¹ Untuk studi terbaru, dikembangkan membran GBR dengan bahan dasar *silver-hydroxyapatite-titania/polyamide nanocomposite* (*nAg-HA-TiO2/PA*) dengan hasil aktivitas osteogenik yang lebih tinggi dibandingkan dengan *e-PTFE*, karena perbedaan tingkat *alkaline-fosfatase*. Terjadi penutupan defek secara keseluruhan baik untuk *nAg-HA-TiO2/PA* dan *e-PTFE* setelah 8 minggu in vivo, menurut data radiografik histomorfologi.⁴²

Telah diketahui bahwa keberhasilan regenerasi periodontal tergantung pada interaksi antara material *scaffold* dan elemen kunci lain seperti faktor-faktor pertumbuhan, sel dan suplai darah. Faktor pertumbuhan seperti *platelet rich plasma*-PRP dan *bone morphogenetic proteins*-BMPs telah menunjukkan peningkatan penyembuhan periodontal dan regenerasi dengan memodulasi aktivitas selular dan menyediakan stimuli pada sel untuk *berdiferensiasi* dan sintesis ECM untuk mengembangkan jaringan baru.^{4,42} Sementara itu penggunaan enamel *matrik derivative* secara klinis (EMD, Emdogain®, Staumann AG, Basel,

Switzerland dan protein komponennya seperti amelogenin dan ameloblastin diperkirakan meningkatkan pembentukan perlekatan baru dengan terjadinya aselular/selular sementum baru dengan serat kolagen tertaut dan tulang alveolar baru.⁴³ Menurut data terbaru, di luar dari kemampuan untuk menstimulasi angiogenesis,⁴⁴ kegunaan EMD juga memainkan peran secara signifikan dalam ekspresi gen, produksi protein, proliferasi dan differensiasi osteoblas dan sel ligament periodontal.⁴⁵

2.2. Future Outlook

Hydrogel menawarkan berbagai desain dan sintesis.^{46,47} Karena banyak sistem *hydrogel* telah diteliti untuk *tissue engineering*. Secara sinergis, kombinasi sifat-sifat *hydrogel* untuk masalah periodontal spesifik terutama keuntungan dalam aplikasi. Teknologi saat ini dan hasil dari literatur mengusulkan bahwa kombinasi dari *graded e-spun nanomatrikx* dan *hydrogel* memiliki potensi yang signifikan untuk digunakan dalam *tissue engineering* periodontal. Arah masa depan termasuk desain rasional untuk *hydrogel* yang dibutuhkan tidak hanya untuk mengontrol degradasi dan sifat mekanik tetapi juga pertimbangan variabel biologis. Walau dalam hasil secara in vitro dengan *e-spunscaffolds* menunjukkan hasil akhir yang menjanjikan dengan menciptakan membran sintetik yang aktif secara biologi, masih terdapat keterbatasan secara signifikan berkaitan dengan *scaffold* ini.

KESIMPULAN

Terapi periodontal dengan GTR adalah terapi yang menjanjikan pada saat ini untuk menstimuli regenerasi jaringan periodontal yang rusak akibat penyakit periodontal. Karena membran/GTR ini menyediakan ruang untuk sel-sel *berdiferensiasi* menjadi osteoblas dan sementoblas untuk membentuk tulang dan sementum yang baru, tanpa dihalangi oleh pertumbuhan epitel yang masuk ke dalam defek. Namun, ketersediaan membran yang berfungsi sebagai *scaffold* hanyalah satu dari tiga faktor lain yang diperlukan, yaitu diperlukan faktor-faktor pertumbuhan sebagai *signaling molecule* dan sel-sel progenitor/stem sel.

Keberhasilan-keberhasilan penggunaan membran sebagai *scaffold* untuk meregenerasi jaringan periodontal, tidak lepas dari berbagai prasyarat yang harus dipersiapkan, dari pemilihan kasus, pemilihan jenis membran yang sesuai dengan karakteristik, kelebihan dan kekurangan masing-masing membran, pemilihan jenis material *bone graft*, sekaligus keadaan sosial ekonomi termasuk keberatan-keberatan secara religious dari pasien yang dirawat. Masih dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut untuk menemukan membran yang 'ideal' yang dapat meregenerasi jaringan periodontal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Philstrom B, Michalowicz B, Johnson N. Periodontal Diseases. Lancet 2005; 366; 1809.
2. Nakashima M, Reddi A. The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering. Nat Biotechnol. 2003; 21: 1025.
3. Haney J, Nilveus R, McMillan P, Wikesjö U. Periodontal repair in dogs: expanded polytetrafluoroethylene barrier support wound stabilization and enhance bone regeneration. J Periodontol. 1993; 64(9): 883–90.
4. Jung R, Clauser R, Scharer P, Hammerle C, Saeler H, Weber F. Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans-a randomized, controlled clinical and histomorphometric study. Clin Oral Implants Res. 2003; 14: 556.
5. Trombelli L. which reconstructive procedures are effective for treating the periodontal intraosseous defect. Periodontol 2000. 2005; 37: 88.
6. Langer R, Vacanti J. Tissue engineering. Science (8).1993; 260: 920.
7. Agarwal S, Greiner A, Wendorff J. electrospinning of manmade and biopolymer nanofibers -progress in techniques, materials, and applications. Adv Funct Mater. 2009; 19: 2863.
8. Yang F, Both S, Yang X, Walboomers X, Jansen J. development of an electrospun nano-apatite/PCL composite membrane for GTR/GBR applications. Acta Biomater. 2009; 5: 3295.
9. Bottino MC, Thomas V, Schmidt G, Vohra YK, Chu TG, Kowolik MJ, Janowski GM. Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration - A materials perspective. Dent Mater [Internet]. The Academy of Dental Materials; 2012; 28(7): 703-21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dental.2012.04.022>
10. Bottino M, Jose M, Thomas V, Dean D, Janowski G. freeze-dried acellular dermal matrix graft: effects of rehydration on physical, chemical, and mechanical properties. Dent Mater. 2009; 25: 1109.
11. Kikuchi M, Koyama Y, Yamada T, Imamura Y, Okada T, Shirahama N. development of guided bone regeneration membrane composed of beta-tricalcium phosphate and poly (L-lactide-co-glycolide-epsilon-caprolactone) composites. Biomaterials. 2004; 25: 5979.
12. Liao S, Wang W, Uo M, Ohkawa S, Akasaka T, Tamura K. A Three layered nano-carbonated hydroxyapatite/collagen/PLGA composite membrane for guided tissue regeneration. Biomaterial. 2005; 23: 7564.
13. Carranza F, Takei H. Rationale for Periodontal Treatment. Carranza's Clinical Periodontology, 11th Ed. 2012.p. 387–90.
14. Taba Jr M, Jin Q, Sugai J GW. Current Concept in Periodontal Bioengineering. Orthod Craniofacial Res. 2005; 8: 292-302.
15. Newman, Takei, Klokkevold C. Carranza's Clinical Periodontology. 11th ed ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2006. 387-390.
16. Kao R. Periodontal Regeneration and Reconstructive Surgery. In: Rose LF, Mealey BL, Genco RJ, Cohen DW editor. Periodontics: Medicine, Surgery, and Implants. China: Elsevier Mosby; 2004; 1050.
17. Sculean A, Nikolidakis D, Schwarz F. regeneration of periodontal tissues: combinations of barrier membranes and grafting materials-biological foundation and preclinical evidence: a systematic review. J Clin Periodontol. 2008; 35: 106.

18. Zhang Y, Zhang X, Shi B, Miron RJ. Membranes for guided tissue and bone regeneration. 2013; (Table 1): 1–10.
19. Bathla S. Regenerative Osseous Surgery. Periodontics Revisited. 2011. p. 371–4.
20. Needleman I, Worthington H, E G-L, Tucker R. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 29.
21. Shin S, Park H, Kim K, Lee M, Choi Y, Park Y. biological evaluation of chitosan nanofiber membrane for guided bone regeneration. J Periodontol. 2005; 76: 1778.
22. Rakhmatia Y, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K. Current barrier membranes: Titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental application. J Prosthodont Res. 2013; Jan: 57 (1): 3–14.
23. Jovanovic S, Nevins M. bone formation utilizing titanium-reinforced barrier membranes. Int J Periodontics Restorative Dent. 1995; 15: 56.
24. Behring J, Junker R, Walboomers X, Chessnut B, Jansen J. Toward guided tissue and bone regeneration: morphology, attachment, proliferation, and migration of cells cultured on collagen barrier membranes. a Syst Rev Odontol. 2008; 96: 1.
25. Millela D, Ramires P, Brescia E, La Sala G. Physiocochemical, mechanical and biological properties of commercial membranes for GTR. J Biomed Mater Research. 2001; 58: 427.
26. Li J, Zuo Y, Cheng X, Yang W, Wang H, Li Y. preparation and characterization of nano-hydroxyapatite/polyamide 66 composite GBR membrane with asymmetric porous structure. J Mater Sci Mater Med. 2009; 20: 1031.
27. Thoma D, Halg G, Dard M, Seibl R, Hammerle C, Jung R. Evaluation of a new biodegradable membrane to prevent gingival ingrowth into mandibular bone defect in minipigs. Clin oral Implantol Res. 2009; Jan (20)(1): 7–16.
28. Felipe M, Andrade P, Grisi M, Souza S, Taba M, Palioto D. Comparison of two surgical procedures for use of the acellular dermal matrix graft in the treatment of gingival recession: a randomized controlled clinical study. J Periodontol. 2007; 78: 1209.
29. Bottino M, Jose M, Thomas V, Dean D, Janowski G. Acellular dermal matrix graft: synergistic effect of rehydration and natural crosslinking on mechanical properties. J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater. 2010; 95: 276.
30. Gouk S, Lim T, Teoh S, Sun W. Alteration of human acellular tissue matrix by gamma irradiation: histology biomechanical property, stability, in vitro cell repopulation and remodeling. J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater. 2008; 84: 205.
31. Livesey S, Herndon D, Hollyoak M, Atkinson Y, Nag. A Transplanted acellular allograft dermal matrix-potential as a template for the reconstruction of viable dermis. Transplantation. 1995; 601.
32. Chen F, LA W, Zhang R, Sun H. Homing of endogenous stem/progenitor cells for in situ tissue regeneration: promises, strategies and translational perspectives. Biomaterial. 2011; 32: 3189.
33. Srouji S, Ben-David D, Lotan R, Livne E, Avrahami R. Slow-release human recombinant bone morphogenetic protein-2 embedded within electrospun scaffolds for regeneration of bone defect: in vitro and in vivo evaluation. Tissue Eng Part A. 2011; 17: 269.
34. Bottino M, Thomas V, Janowski G. A novel spatially designed and functionally graded electrospun membrane for periodontal regeneration. Acta Biomater. 2011; 7: 216.
35. Li W, Laurencin C, Caterson E, Tuan R, Ko F. Electrospun nanofibrous structure: a novel scaffold for tissue engineering. J Biomed Mater Res. 2002; 60: 613.
36. Li, Cooper J, Mauck R, Tuan R. Fabrication and characterization of six electrospun poly(alpha-hydroxy ester)-based fibrous scaffolds for tissue engineering application. Acta Biomater. 2006; 2: 377.

37. Thomas V, Zhang X, Cetledge S, Vohra Y. Functionally graded electrospun scaffolds with tunable mechanical properties for vascular tissue regeneration. *Biomed Mater.* 2007; 2: 224.
38. Al-Mubarak S, Karring TAH. Clinical evaluation of subgingival applicationn of metronidazole 25% and adjunctive therapy. *J Int Acad Periondotology.* 2000; 2: 64.
39. Karsenty G. The genetic transformation of bone biology. *Gene Dev.* 1999; 13: 3037.
40. El-Ghannam. A bone reconstruction from bioceramics to tissue engineering. *Expert Rev Med Devices.* 2005; 57: 87.
41. Chou A, LeGeros R, Chen Z, Li Y. Antibacterial effect of zinc phosphate mineralized guided bone regeneration membranes. *Implant Dent.* 2007; 16: 89.
42. Chen F, Zhang J, Zhang M, An Y, Chen F, Wu Z. A review of endogenous regenerative technology in perodontal regenerative medicine. *Biomaterials.* 2010; 31: 7892.
43. Rathe F, Junker R, Chesnutt B, Jansen J. The effect of enamel matrix derivative (Emdogain) on bone formation: a systematic review. *Tissue engineering Part B:Reviews.* 2009; 15: 215.
44. Thoma D, Villar C, Carnes D, Dard M, Chun Y, Cochran D. Angiogenic activity of an enamel matrix derivative (EMD) and EMD-derived protein: an experiment study in mice. *J Clin Periodontol.* 2011; 38: 253.
45. Granding H, Gemperli A, Dard M. Enamel matrid derivative: a review of cellular effect in vitro and a model of molecular arrangement and functioning. *Tissue engineering Part B:* 2011; December.
46. Fisher O, Khademhosseini A, Langer R, Peppas N. Bioinspired material for controlling stem cell fate. *Acc Chem Res.* 2010; 43: 419.
47. Lin C, Anseth K. PEG hydrogels for the controlled release of biomolecules in regenerative medicine. *Pharm Res.* 2009; 26: 631.